



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 160 090**

⑫ Número de solicitud: 200000635

⑬ Int. Cl.⁷: A61K 31/495

A61K 47/00

A61P 27/16

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **16.03.2000**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.10.2001**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.10.2001

⑱ Solicitante/s: **VITA-INVEST, S.A.**
C. Fontsa, 12-14
08970 Sant Joan Despi, Barcelona, ES

⑲ Inventor/es: **Cánovas Soler, Pedro;**
Ramon Amat, Elisabet de y
Moreno Rueda, Juan

⑳ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

㉑ Título: **Composiciones acuosas de ciprofloxacino, contenidas en envases monodosis y su utilización.**

㉒ Resumen:

Composiciones acuosas de ciprofloxacino, contenidas en envases monodosis y su utilización.

La presente invención se refiere a composiciones acuosas conteniendo ciprofloxacino, aptas para su utilización en la fabricación de formulaciones farmacéuticas contenidas en envases monodosis, de un solo uso, para su administración tópica en forma de gotas, destinadas al tratamiento de las otitis medias con perforación de tímpano. La invención también se refiere a la utilización de dichas composiciones y a un procedimiento para su obtención.

ES 2 160 090 A1

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

DESCRIPCION

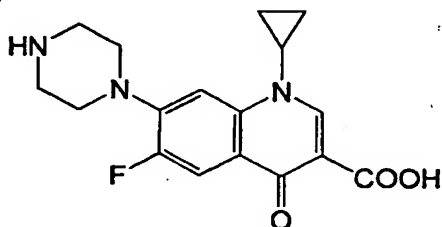
Composiciones acuosas de ciprofloxacino, contenidas en envases monodosis y su utilización.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones acuosas conteniendo ciprofloxacino, aptas para su utilización en la fabricación de formulaciones farmacéuticas contenidas en envases monodosis, de un solo uso, para su administración tópica en forma de gotas, destinadas al tratamiento de las otitis medias con perforación de tímpano. La invención también se refiere a la utilización de dichas composiciones y a un procedimiento para su obtención.

Antecedentes de la invención

De acuerdo con The Merck Index 11th Edition, p.360 (1989), ciprofloxacino es la Denominación Común Internacional (DCI) del ácido 1 - ciclopropil - 6 - flúor - 1,4 - dihidro - 4 - oxo - 7 - (1 - piperazinil) - quinolin - 3 - carboxílico, de fórmula desarrollada



descrito, al igual que su procedimiento de obtención, en la patente US-A-4670444. El ciprofloxacino es un principio activo con actividad antibacteriana de amplio espectro.

La European Pharmacopoeia, en su capítulo sobre preparaciones ópticas establece que en el caso que exista perforación de tímpano las preparaciones farmacéuticas deben ser estériles, libres de aditivos conservantes y suministradas en envases monodosis.

La patente europea EP-0219784 describe disoluciones acuosas de ciprofloxacino, a pH comprendido entre 3,0 y 5,2, con una concentración comprendida entre 0,015 y 0,5 gramos de principio activo por cada 100 ml de disolución. Las disoluciones descritas en la mencionada patente están destinadas a su empleo en infusión o perfusión, es decir por vía sistémica y no tópica, en una amplia gama de preparados antibacterianos para combatir trastornos de diversos tipos, entre los que se mencionan las otitis.

Por su parte, la solicitud de patente PCT WO-93/05816 describe composiciones acuosas a base de derivados de quinolonas, entre ellos el ciprofloxacino, para combatir trastornos oftálmicos y ópticos. La mencionada solicitud de patente centra su atención en conseguir estabilizar las disoluciones a un pH fisiológico, o cercano al mismo, por medio de la combinación de las quinolonas con un polímero de tipo poliestireno sulfonado. Las composiciones descritas contienen conservantes tales como el cloruro de benzalconio.

La patente española ES 2088742 describe composiciones acuosas de ciprofloxacino con ácido

láctico para el tratamiento de las otitis que contienen un conservante para evitar su degradación frente al ambiente oxidante y al ataque por microorganismos ambientales (p. ej. hongos). Dichas composiciones no se administran en envases monodosis, de un solo uso.

La patente española ES 2106680 describe composiciones acuosas en monodosis, sin conservantes, pero sólo de clorhidrato de ciprofloxacino.

Descripción de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado que es posible preparar composiciones acuosas de ciprofloxacino exentas de conservantes y en monodosis, para ser usadas tópicamente para combatir las otitis que cursan con perforación de tímpano, pero en las que el principio activo sea una sal cualquiera del ciprofloxacino distinta del citado clorhidrato, como el lactato.

Además del principio activo la formulación contiene:

- Un sistema tampón capaz de fijar el pH entre aproximadamente 2 y 6, preferiblemente entre 4 y 5,5, para que sea adecuado para su aplicación óptica.
- Un agente tensioactivo para que la formulación posea una acción humectante en el entorno hidrófugo de la cavidad auditiva.
- Un agente espesante para que la formulación sea administrada adecuadamente y favorezca la permanencia en la cavidad auditiva.

La formulación comprende los citados componentes esenciales en las proporciones que se expresan a continuación en % peso/volumen (g/mL):

- a) entre 0,01-1 % de ciprofloxacino en forma de base o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- b) entre 0,1-10 % de un sistema tampón capaz de fijar el pH entre 2 y 6, preferentemente entre 4 y 5,5 y aún más preferentemente entre 4,3 y 5,3;
- c) entre 0,05- 3 % de un agente tensioactivo iónico o no iónico; y
- d) entre 0,1-3 % de un agente espesante.

Además de los componentes esenciales mencionados, las composiciones objeto de la presente invención pueden incorporar opcionalmente otros componentes del tipo de los habitualmente empleados en formulaciones galénicas líquidas, siempre que dichos componentes no manifiesten una ototoxicidad significativa.

El ciprofloxacino base o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables son asequibles comercialmente o pueden prepararse por cualquiera de los métodos descritos en las patentes españolas ES-2006099 y ES-2006098.

El sistema tampón puede ser cualquier sistema farmacéuticamente aceptable que permita mantener el pH controlado entre aproximadamente 2 y 6, preferentemente entre 4 y 5,5. Resulta

especialmente preferido el sistema ácido acético-acetato sódico, ajustando sus proporciones molares de modo que el pH se mantenga controlado entre dichos márgenes, preferiblemente entre 4,3 y 5,3.

El tensioactivo puede ser iónico o no iónico, como por ejemplo un polisorbato como el polisorbato 20 o el 80, o derivados de lecitina de soja.

Los agentes espesantes sirven para ajustar la viscosidad de la disolución y entre los más apropiados destacan los derivados de celulosa, tal como la metilcelulosa y el alcohol polivinílico.

Entre los componentes opcionales pueden citarse: agentes emolientes-humectantes, tales como polioles del tipo de la glicerina, aditivos estabilizantes del tipo de los complejantes, como la sal sódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y/o antioxidantes como el bisulfito sódico.

Las composiciones objeto de la presente invención se introducen en envases monodosis aptos para dispensar el preparado en forma de gotas. Dichos envases pueden ser de diferentes tipos y formas, entre los que se comercializan en el mercado, si bien resultan apropiados los constituidos por polietileno o polipropileno convenientemente moldeado.

Una vez llenos con las composiciones objeto de la invención, los envase son esterilizados mediante cualquier técnica conocida, por ejemplo calor húmedo (autoclave), radiación o filtración estéril de la disolución antes del envasado.

Un procedimiento apropiado para obtener las composiciones objeto de la presente invención comprende las siguientes etapas de:

- a) dispersar el espesante en agua a una temperatura comprendida entre 20°C y 90°C, hasta la completa hidratación del espesante;
- b) disolver el tensioactivo no iónico en agua, añadir la disolución resultante a la solución de espesante proveniente de la etapa anterior y añadir, a continuación, el ácido acético correspondiente al tampón ácido acético-acetato sódico y otros componentes opcionales;
- c) disolver en agua el acetato sódico correspondiente al tampón ácido acético - acetato sódico y añadir la disolución resultante a la disolución proveniente de la etapa anterior; y
- d) añadir la sal farmacéuticamente aceptable de ciprofloxacino, distinta del clorhidrato, y agitar hasta disolución total.

Alternativamente, la etapa d) comprende:

d) Separadamente, disolver el ciprofloxacino base en un ácido que permita obtener una sal farmacéuticamente aceptable, distinta del clorhidrato. Diluir y añadir a la solución anterior.

La disolución, así preparada se introduce en envases monodosis y se procede a su esterilización en autoclave o mediante radiación.

Las composiciones así obtenidas manifiestan excelentes propiedades en cuanto a estabilidad

física y microbiana, sin necesidad de utilizar conservantes, y resultan especialmente apropiadas para su administración por vía tópica en casos de otitis con perforación de tímpano.

A continuación, para una mejor comprensión de la presente descripción, sin que deban ser considerados como limitaciones del objeto de la presente invención, se exponen los siguientes ejemplos.

Parte Experimental

Ejemplo N° 1

Se dispersan 125 g de metilcelulosa en aproximadamente 3.800 g de agua calentada a 80°C - 90°C y, posteriormente, se añaden con agitación, a la disolución caliente, 13.800 g de agua a una temperatura entre 10°C y 20°C. La disolución obtenida se deja en reposo durante 10-12 horas con el fin de que se complete la hidratación de la metilcelulosa. Se disuelven 12,5 g de polisorbato 20 en aproximadamente 500 g de agua y dicha disolución se añade con agitación sobre la disolución de metilcelulosa, añadiendo a continuación 250 g de glicerina y 63,75 g de ácido acético glacial, también bajo agitación.

Separadamente, se disuelven, mediante agitación, 170 g de acetato sódico trihidrato en aproximadamente 1.500 g de agua y la disolución obtenida se añade a la disolución proveniente de la etapa anterior. Separadamente se disuelven 50,0 g de ciprofloxacino base con 9,1 g de ácido acético, diluyendo adecuadamente con agua para conseguir 500 ml de solución que son añadidos a la solución anterior.

Se añade agua hasta ajustar el volumen total hasta aproximadamente 24.500 ml y, si resulta necesario, se ajusta el pH entre 4,3 y 5,3, preferiblemente entre 4,7 y 4,8 mediante adición de ácido clorhídrico 1N o disolución de hidróxido sódico 1N. Se ajusta el volumen total a 25.000 ml mediante la adición del agua necesaria y se filtra la disolución a través de un filtro con un tamaño de poro comprendido entre 10 y 20 µm con el fin de proceder a su clarificación.

De esta manera se obtiene una composición acuosa que contiene los siguientes componentes en las cantidades que se expresan a continuación en % peso/volumen:

- 0,24% de acetato de ciprofloxacino (equivalente a 0,2% de base libre),
- 0,25% de ácido acético,
- 0,68% de acetato sódico trihidrato,
- 0,05% de polisorbato 20,
- 0,50% de metilcelulosa,
- 1,00% de glicerina.

La disolución se envasa en contenedores - dispensadores monodosis de polipropileno de 0,5 ml de capacidad (10 gotas) y se procede a su esterilización en autoclave.

Ejemplo N° 2

Se dispersan 162,5 g de metilcelulosa en aproximadamente 3.800 g de agua calentada a 80°C - 90°C y, posteriormente, se añaden con agitación, a la disolución caliente, 13.800 g de agua a una temperatura entre 10°C y 20°C. La disolución obtenida se deja en reposo durante 10 - 12 horas con

el fin de que se complete la hidratación de la metilcelulosa.

Se disuelven 25 g de polisorbato 20 en aproximadamente 500 g de agua y dicha disolución se añade con agitación sobre la disolución de metilcelulosa, añadiendo, a continuación, 237,5 g de glicerina y 63,75 g de ácido acético glacial, también bajo agitación.

Separadamente, se disuelven, mediante agitación, 170 g de acetato sódico trihidrato en aproximadamente 1.500 g de agua y la disolución obtenida se añade a la disolución proveniente de la etapa anterior. A continuación, se añade 63,5 g de lactato de ciprofloxacino.

Se añade agua hasta ajustar el volumen total hasta aproximadamente 24.500 ml y, si resulta necesario, se ajusta el pH entre 4,3 y 5,3 preferiblemente 4,7 y 4,8 mediante adición de ácido clorhídrico 1N o disolución de hidróxido sódico 1N. Se ajusta el volumen total a 25.000 ml mediante la adición del agua necesaria y se filtra la disolución a través de un filtro con un tamaño de poro comprendido entre 10 y 20 μm con el fin de proceder a su clarificación.

De esta manera se obtiene una composición acuosa que contiene los siguientes componentes en las cantidades que se expresan a continuación en % peso/volumen:

0,25 % de lactato de ciprofloxacino (equivalente a 0,2 % de base libre),

0,25 % de ácido acético,

0,68 % de acetato sódico trihidrato,

0,10 % de polisorbato 20,

0,65 % de metilcelulosa,

0,95 % de glicerina.

La disolución se envasa en contenedores - dispensadores monodosis de polipropileno de 0,5 ml de capacidad (10 gotas) y se procede a su esterilización en autoclave.

Ejemplo N° 3

Se dispersan 162,5 g de metilcelulosa en aproximadamente 3800 g de agua calentada a 80°C - 90°C y, posteriormente se añaden con agitación,

a la disolución caliente, 13.800 g de agua a una temperatura entre 10°C y 20°C. La disolución obtenida se deja en reposo durante 10 - 12 horas con el fin de que se complete la hidratación de la metilcelulosa.

Se disuelven 25 g de polisorbato 20 en aproximadamente 500 g de agua y dicha disolución se añade con agitación sobre la disolución de metilcelulosa, añadiendo a continuación 237,5 g de glicerina y 63,75 g de ácido acético glacial, también bajo agitación.

Separadamente, se disuelven, mediante agitación, 170 g de acetato sódico trihidrato en aproximadamente 1.500 g de agua y la disolución obtenida se añade a la disolución proveniente de la etapa anterior. A continuación se añade 59,1 g de acetato de ciprofloxacino.

Se añade agua hasta ajustar el volumen total hasta aproximadamente 24.500 ml y, si resulta necesario, se ajusta el pH entre 4,3 y 5,3 preferiblemente 4,7 y 4,8 mediante adición de ácido clorhídrico 1N o disolución de hidróxido sódico 1N. Se ajusta el volumen total a 25.000 ml mediante la adición del agua necesaria y se filtra la disolución a través de un filtro con un tamaño de poro comprendido entre 10 y 20 μm con el fin de proceder a su clarificación.

De esta manera se obtiene una composición acuosa que contiene los siguientes componentes en las cantidades que se expresan a continuación en % peso/volumen:

0,236 % de acetato de ciprofloxacino (equivalente a 0,2 % de base libre),

0,25 % de ácido acético

0,68 % de acetato sódico trihidrato,

0,10 % de polisorbato 20,

0,65 % de metilcelulosa,

0,95 % de glicerina.

La disolución se envasa en contenedores - dispersadores monodosis de polipropileno de 0,5 ml de capacidad (10 gotas) y se procede a su esterilización en autoclave.

REIVINDICACIONES

1. Composición acuosa conteniendo ciprofloxacino, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, distinta del clorhidrato, contenida en envases monodosis de un solo uso, para su administración tópica en forma de gotas, caracterizada porque comprende los siguientes componentes esenciales, expresados en % peso/volumen (g/ml):

- e) entre 0,01-1 % de ciprofloxacino en forma de base o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- f) entre 0,1-10 % de un sistema tampón capaz de fijar el pH entre 2 y 6, preferentemente entre 4 y 5,5 y aún más preferentemente entre 4,3 y 5,3
- g) entre 0,05- 3 % de un agente tensioactivo iónico o no iónico
- h) entre 0,1-3 % de un agente espesante.

2. Composición, según la reivindicación 1 caracterizada porque está exenta de aditivos conservantes.

3. Composición, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque está esterilizada.

4. Utilización de la composición, según las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento de uso tópico destinado al tratamiento de otitis medias con perforación de tímpano.

5. Procedimiento para la obtención de la composición, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

i) dispersar el espesante en agua a una temperatura comprendida entre 20° y 90°C, hasta la completa hidratación del espesante;

ii) disolver el tensioactivo no iónico en agua, añadir la disolución resultante a la solución de espesante proveniente de la etapa anterior y añadir, a continuación, el ácido acético correspondiente al tampón ácido acético-acetato sódico y otros componentes opcionales;

iii) disolver en agua el acetato sódico correspondiente al tampón ácido acético - acetato sódico y añadir la disolución resultante a la disolución proveniente de la etapa anterior; y

iv) añadir la sal farmacéuticamente aceptable de ciprofloxacino, distinta del clorhidrato, y agitar hasta disolución total.

6. Procedimiento, según la reivindicación 5, caracterizado porque, alternativamente, la etapa iv) comprende:

iv) Separadamente, disolver el ciprofloxacino base en un ácido que permita obtener una sal farmacéuticamente aceptable, distinta del clorhidrato. Diluir y añadir a la solución anterior.

7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, caracterizado porque se introduce la disolución en envases monodosis y se procede a su esterilización en autoclave o mediante radiación γ .



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ⑪ ES 2 160 090
⑫ N.º solicitud: 200000635
⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 16.03.2000
⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁷: A61K 31/495, 47/00, A61P 27/16

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ES 2106680 A (VITA-INVEST S.A.) 01.11.1997, todo el documento.	1-7
X	WO 9639146 A (BAYER CORP.) 12.12.1996, reivindicaciones.	1
X	US 5843930 A (PURWAR y col.) 01.12.1998, reivindicación 1; columna 2, líneas 66-67.	1
A	EP 763359 A (R.R.A. S.r.l.) 19.03.1997, reivindicaciones 1,3,7,10-13.	1
A	ES 2088742 A (LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A.) 16.08.1996, todo el documento.	1
A	ES 2105971 A (LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A.) 16.10.1997	1
A	ES 2105970 A (LABORATORIOS S.A.L.V.A.T., S.A.) 16.10.1997	1
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 11.09.2001	Examinador E. Albarrán Gómez	Página 1/1